

NASKAH PUBLIKASI SKRIPSI

**UJI EFEK HEPATOPROTEKTIF FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KESUM
(*Polygonum minus* Huds.) SEBAGAI KO-KEMOTERAPI PADA TIKUS
PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI
SISPLATIN**



Oleh

**JIBRIL PUTRA FAJAR
I 211 09 029**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2013**

**UJI EFEK HEPATOPROTEKTIF FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KESUM
(*Polygonum minus* Huds.) SEBAGAI KO-KEMOTERAPI PADA TIKUS
PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI
SISPLATIN**

NASKAH PUBLIKASI SKRIPSI

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura Pontianak**



OLEH
JIBRIL PUTRA FAJAR
I 211 09 029

**PROG R A M S T U D I F A R M A S I
F A K U L T A S K E D O K T E R A N
U N I V E R S I T A S T A N J U N G P U R A
P O N T I A N A K
2 0 1 3**

NASKAH PUBLIKASI SKRIPSI

UJI EFEK HEPATOPROTEKTIF FRAKSI ETIL ASETAT DAUN KESUM (*Polygonum minus* Huds.) SEBAGAI KO-KEMOTERAPI PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI DENGAN SISPLATIN

Oleh :
JIBRIL PUTRA FAJAR
NIM : I21109029

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Pengaji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal : 17 Juli 2013

Disetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Indri Kusharyanti, M.Sc., Apt.
NIP. 198303112006042001

Hj. Sri Wahdaningsih, M.Sc., Apt.
NIP. 198111012008012011

Pengaji Utama,

Pengaji Pendamping,

Wintari Taurina, M. Sc., Apt.
NIP.198304212008012007

M. Andrie, M. Sc., Apt.
NIP.198105082008011008

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura

dr. Sugito Wonodirekso,M.S
NIP.194810121975011001

**UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR FRAKSI ETIL ASETAT DAUN
KESUM (*Polygonum minus* Huds.) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR YANG DIINDUKSI SISPLATIN**

Jibril Putra Fajar¹, Indri Kusharyanti², Sri Wahdaningsih³

¹ Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

² Bagian Farmasi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

³ Bagian Biologi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

Abstrak

Kesum (*Polygonum minus* Huds.) yang merupakan tanaman endemik Kalimantan Barat diketahui memiliki aktivitas antioksidan dimana hasil skrining fitokimia yang menunjukkan bahwa senyawa yang terkandung dalam fraksi etil asetat daun kesum yaitu flavonoid, alkaloid, polifenol. Sisplatin merupakan obat anti kanker yang digunakan dalam terapi kanker serviks dan ovarium, tetapi penggunaannya dalam dosis tinggi dapat menimbulkan kerusakan hati (hepatotoksisitas). Mekanisme hepatotoksisitas ini disebabkan peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) pada hati. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektor fraksi etil asetat daun kesum dengan pengukuran kadar SGOT/SGPT menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis dan pengukuran derajat kerusakan hati. Metode ekstraksi menggunakan maserasi dengan pelarut metanol dan difraksinasi menggunakan pelarut etil asetat. Lima belas ekor tikus dibagi secara acak dalam lima kelompok, yaitu kontrol CMC, kontrol sisplatin (5 mg/kg BB), kelompok dosis I (0,707 mg/kg BB), dosis II (1,414 mg/kg BB) dan dosis III (2,828 mg/kg BB) yang diberi fraksi etil asetat daun kesum selama sepuluh hari. Data dianalisis dengan *One Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji LSD, dan uji Mann-Whitney. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sisplatin dapat menyebabkan hepatotoksisitas dengan kenaikan kadar SGOT/SGPT dan derajat kerusakan hati yang tinggi dibandingkan dengan kontrol CMC. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa fraksi etil asetat daun kesum memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor, yang ditunjukkan dengan penurunan kadar SGOT/SGPT dan derajat kerusakan hati akibat penginduksian sisplatin adalah dosis I.

Kata kunci : Kesum, Sisplatin, SGOT, SGPT, Derajat Kerusakan Hati

**HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY TEST OF ETHYL ACETATE FRACTION
FROM LEAVES OF KESUM (*Polygonum minus* Huds) ON CISPLATIN
INDUCED WISTAR STRAIN WHITE RATS**

Abstract

Kesum (*Polygonum minus* Huds.) as known the endemic plant in West Kalimantan that have antioxidant activity that the results of phytochemical screening showed that ethyl acetate fraction from kesum leaves contain of flavonoid, alkaloid, polyphenol compounds. Cisplatin is an anti-cancer drug that used in servics and ovarium cancer chemotherapy, but high doses of sisplatin can cause liver damage (hepatotoxicity). Mechanism of hepatotoxicity caused by increase production of ROS (Reactive Oxygen Species) in the liver. The extraction methods in this research is maseration with methanol and fractination with ethyl acetate. The purpose of this research is to determine the hepatoprotective effects of etil acetate fraction from kesum leaves with measured concentration of SGOT/SGPT used Uv-Vis spectrophotometer and measured the liver damage degree. Fifteen rats were randomly divided into five groups, which are control of CMC, control of sisplatin (5 mg / kg), dose 1 group (0.707 mg / kg BW), II (1.414 mg / kg BW) and III (2.828 mg / kg BW) were given a etil acetate fraction from kesum leaves for ten days. Data were analyzed by One Way ANOVA that use LSD test, and Mann-Whitney test. The results showed that sisplatin can cause hepatotoxicity with increase levels of AST / ALT and a high degree of liver damage which compared to the control of CMC. The results also showed that ethyl acetate fraction from kesum leaves has hepatoprotective activity indicated by decrease levels of AST / ALT and degree of liver damage caused by cisplatin inducing is dose I.

Keyword : Kesum, Sisplatin, AST, ALT, Degree of Liver Damage

PENDAHULUAN

Indonesia sangat kaya dengan berbagai spesies flora. Dari 40 ribu jenis flora yang tumbuh di dunia, 30 ribu diantaranya tumbuh di Indonesia. Sekitar 26% telah dibudidayakan dan sisanya sekitar 74 % masih tumbuh liar di hutan-hutan. Dari yang telah dibudidayakan, lebih dari 940 jenis digunakan sebagai obat tradisional. Tanaman Kesum (*Polygonum minus* Huds.) merupakan salah satu tanaman endemik di wilayah Kalimantan Barat. Kandungan senyawa dalam family polygonaceae telah dilaporkan oleh beberapa peneliti seperti β -kariophillen pada tanaman kesum yaitu heksanal, dodekanal, dekanal, citronellol, geraniol dan resveratrol (Wibowo, 2007).

Penelitian mengenai aktivitas kesum telah banyak dilakukan seperti yang telah dilaporkan salah satunya yaitu, ekstrak air, metanol dan etanol daun kesum memiliki aktivitas antioksidan (Fauzan dkk, 2007; Huda-Fauzan dkk, 2009; Qader dkk, 2011).

Berdasarkan skrining fitokimia, dimungkinkan pada tanaman kesum mengandung senyawa golongan flavonoid, fenolik, alkaloid dan terpenoid (Wibowo, 2009). Senyawa tersebut berpotensi sebagai antioksidan.

Salah satu penggunaan antioksidan adalah sebagai terapi pendukung/ adjuvan untuk mengatasi efek samping dari agen kemoterapi (obat sitotoksik), salah satunya berupa kerusakan hati. Salah satu agen kemoterapi yang berpotensi memiliki efek kerusakan hati adalah sisplatin (Hassan, 2009).

Mekanisme hepatotoksik dari Sisplatin tidak diketahui dengan jelas, namun ditemukan adanya akumulasi pada sel hati manusia yang hasilnya akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS). (Sadzuka, 1992. Siddik, 2003). Radikal bebas inilah yang dapat menyebabkan disfungsi mitokondria dan akan menyebabkan

kehilangan energi, sehingga terjadilah kematian sel pada sel hati (Michael dan Chyntia, 2006). Untuk melawan pembentukan ROS tersebut, maka dibutuhkan senyawa antioksidan untuk menangkap radikal bebas tersebut agar tidak menimbulkan kerusakan pada jaringan hati. (Sidik, 1988).

Berdasarkan paparan tersebut maka, peneliti tertarik untuk melakukan uji hepatoprotektif fraksi etil asetat ekstrak daun kesum dengan menggunakan metode uji kadar transaminase SGPT dan SGOT menggunakan spektrofotometri UV-Vis dan uji histopatologi kerusakan jaringan hati dengan pemeriksaan secara mikroskopik pada tikus jantan galur wistar yang diinduksikan dengan obat kemoterapi yaitu sisplatin.

BAHAN DAN METODE

Waktu dan tempat

Penelitian ini dilakukan pada Februari sampai April 2013. Tempat penelitian meliputi Laboratorium Farmasetika dan Farmakologi Fakultas Kedokteran UNTAN Pontianak dan Laboratorium Biologi Fakultas MIPA UNTAN Pontianak.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yaitu berupa bejana maserasi, neraca analitik, spuit injeksi dan oral, ayakan no. 60, penanggas air, mikroskop, *centrifuge*, mikropipet, oven, kertas film, blok parafin, mikrotom, *incubator*, desikator, *rotary evaporator*, corong buchner, pompa vakum, cawan penguap, batang pengaduk, termometer, vortex dan spektrofotometer UV-VIS.

Bahan yang digunakan yaitu simplicia daun kesum, pelarut methanol teknis, pelarut etil asetat p.a, pelarut n-heksan p.a, kertas saring, kloroform p.a, asam klorida (Merck), larutan basa ammonia 1% (Merck), asam asetat glasial (Merck), pereaksi meyer dan dragendorf, serbuk magnesium, H_2SO_4 ,

larutan FeCl_3 1%, larutan CMC 1%, sisplatin, kit reagen SGOT dan SGPT, organ hati tikus, NaCl fisiologis 0,9%, larutan fiksatif, alkohol (70%, 80%, 90%, 95%, dan 100%), xylol, paraffin, aquades, pewarna hematoksilin dan eosin.

Cara kerja

Persiapan hewan percobaan

Tikus putih jantan galur Wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan 100-200 gram dan sehat.

Pembuatan ekstrak metanol dan fraksi etil asetat daun kesum

Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi menggunakan metanol selama 5 hari, kemudian di fraksinasi dengan metode fraksinasi bertingkat menggunakan pelarut N-heksan, etil asetat dan metanol berturut-turut. Fraksi etil asetat kemudian diambil dan dilakukan uji aktivitas hepatoprotektor.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia menggunakan uji tabung. Adapun uji skrining fitokimia yang dilakukan meliputi pemeriksaan alkaloid, polifenol, tanin, flavonoid, steroid-triterpenoid dan saponin.

Penentuan dosis sisplatin

Sisplatin diberikan melalui injeksi intra peritoneal, dengan dosis sebesar 5 mg/kg BB tikus untuk semua kelompok perlakuan kecuali kelompok CMC (Ezz-din dkk, 2011).

Pembuatan larutan fraksi dan penentuan dosis

Dosis yang digunakan untuk tikus adalah 0,707 mg/200 gBB (dosis 1), 1,414 mg/200 gBB (dosis 2) dan 2,828 mg/200 gBB (dosis 3). Fraksi dibuat dalam suspensi sebanyak 10 ml, dengan larutan CMC 1% yang ditambahkan hingga 10 ml.

Perlakuan terhadap hewan percobaan

Perlakuan dilakukan dengan membagi lima belas tikus kedalam lima kelompok secara acak. Kelompok I hanya diberikan suspensi CMC 1% sebagai kontrol CMC selama 10 hari. Kelompok II diberikan dosis tunggal sisplatin 5 mg/kg BB melalui injeksi peritoneal dan dibiarkan selama 5 hari kemudian dikorbankan. Kelompok III, IV dan V diberikan variasi dosis I, II dan III selama 10 hari, dimana pada hari ke lima, 1 jam setelah pemberian dosis, tikus diinduksi sisplatin 5 mg/kg BB secara intra peritoneal 1 jam. Pada hari ke sepuluh, tikus dikorbankan untuk diukur kadar SGOT/SGPT dalam serum dan derajat kerusakan hati melaui pemeriksaan preparat histologi.

Pengukuran kadar SGOT/SGPT

Darah tikus di sentrifugasi pada kecepatan 1000 rpm selama 20 menit untuk diambil serumnya. Serum darah diambil sebanyak 100 μl , kemudian ditambahkan reagent SGOT/SGPT sebanyak 1000 μl . Absorbansi selanjutnya diukur pada menit ke-1, 2 dan 3 (IFCC, 1980).

Pengukuran Derajat Kerusakan Hati

Preparat histopatologi diperiksa di bawah mikroskop masing-masing pada 5 lapang pandang mikroskopik dengan pembesaran 100x dan pembesaran 400x. Perubahan histopatologi yang diamati meliputi adanya degenerasi lemak, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Skor penilaian derajat kerusakan hati yaitu : 0 untuk tidak ada lesi, 1 untuk lesi setempat, 2 untuk lesi dibeberapa tempat, dan 3 untuk lesi merata.

Analisis data

Data diolah dengan menggunakan program komputer SPSS 17.0 for windows, dengan uji komparatif menggunakan uji statistik One way ANOVA pada pengukuran kadar SGPT dan SGOT dengan uji LSD. Sedangkan

pada pengukuran derajat kerusakan hati menggunakan uji *Mann-Whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil ekstraksi pada penelitian ini diperoleh rendemen ekstrak metanol kental daun kesum dan fraksi etil asetat daun kesum terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Ekstrak kental dan Rendemen Ekstrak metanol dan Fraksi Etil Asetat

No	Pemeriksaan	Ekstrak Kental	Rendemen
1	Ekstrak Metanol	78,349 gram	5,70%
2	Fraksi Etil Asetat	4,08 gram	8,16%

Hasil skrining fitokimia ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Pemeriksaan Skrining Fitokimia

No	Pemeriksaan Metabolit Sekunder	Ekstrak Metanol	Fraksi Etil Asetat
1	Flavonoid	+	+
2	Tanin	+	-
3	Triterpenoid	+	-
4	Alkaloid	+	+
5	Saponin	+	-
6	Polifenol	+	+

Keterangan : (+) ada, (-) tidak ada

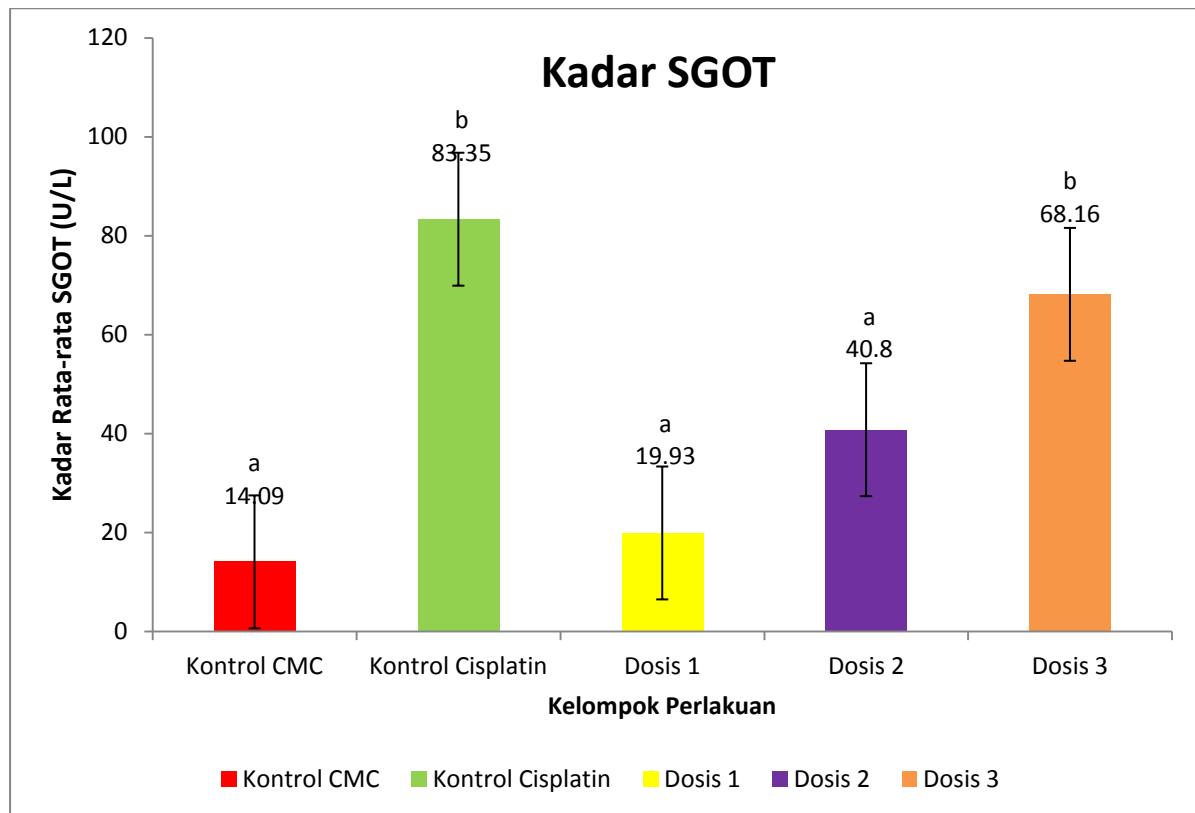
Hasil pengukuran susut pengeringan ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3. Susut Pengeringan Ekstrak Metanol dan Fraksi Etil Asetat Daun Kesum.

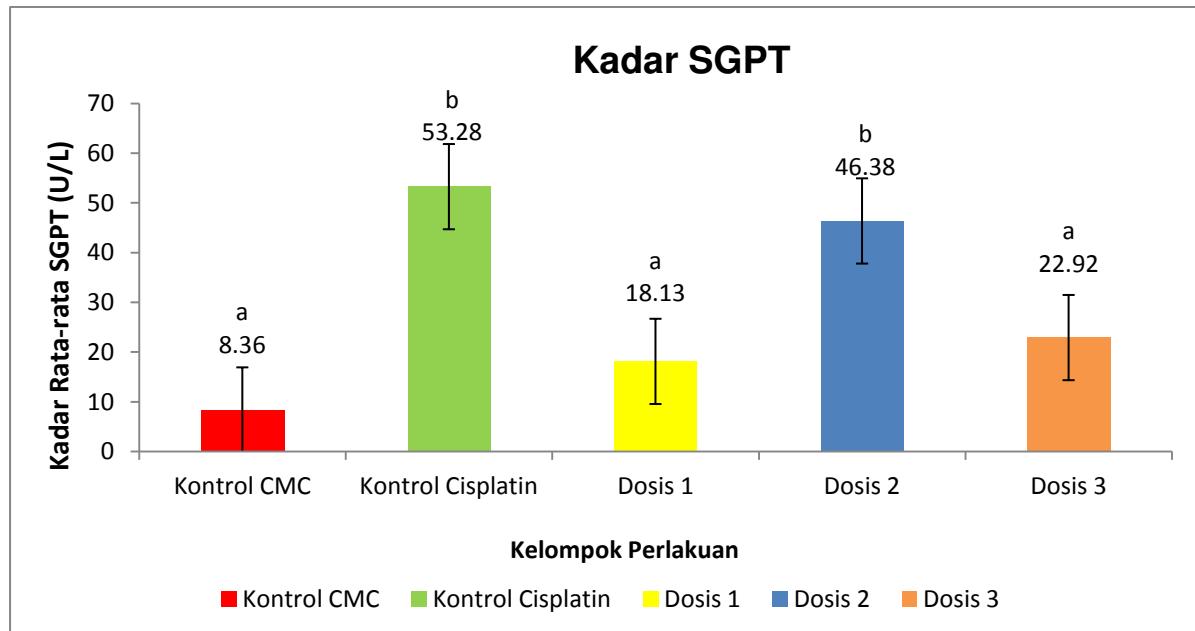
No.	Pemeriksaan	Susut pengeringan
1.	Ekstrak Metanol	18,603%
2.	Fraksi Etil Asetat	9,9136

Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak yang digunakan merupakan ekstrak kental dan fraksi yang digunakan juga merupakan fraksi kental. Pernyataan ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa ekstrak kental merupakan ekstrak dengan konsistensi yang liat pada keadaan dingin, sukar diitung dan persentase kandungan air dan pelarut dalam ekstrak mencapai 30% (Voight, 1995).

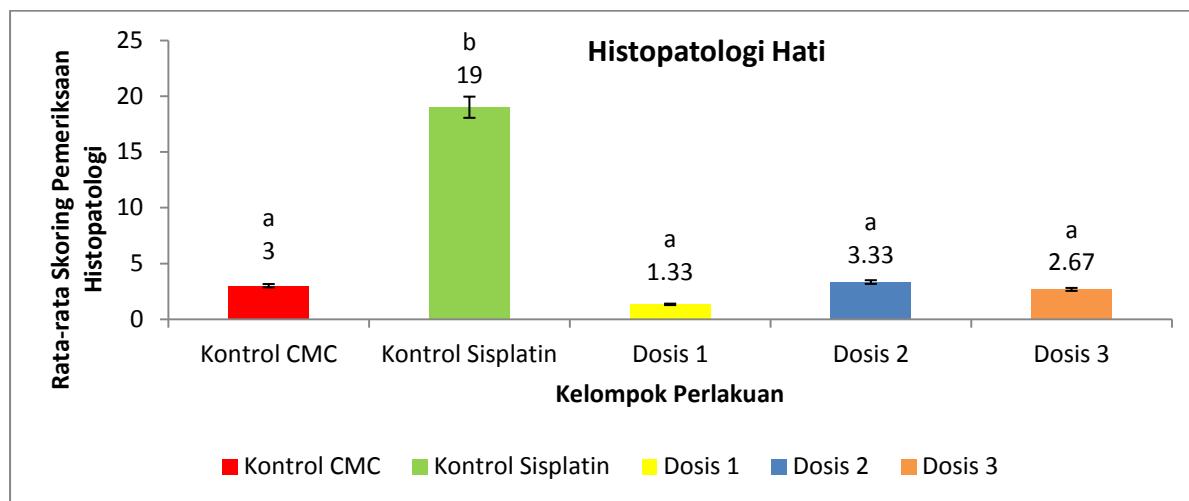
Hasil pengukuran kadar SGOT/SGPT dan derajat kerusakan hati pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1. Hasil pengukuran kadar SGOT menunjukkan semua tikus pada kontrol sisplatin mengalami kerusakan pada hatinya. Hal ini dapat dibuktikan dengan tingginya kadar SGOT pada kontrol sisplatin yaitu rata-rata sebesar 83,36 U/L yang berbeda signifikan ($p>0,05$) dibandingkan dengan kadar normal SGOT pada kontrol CMC yaitu rata-rata sebesar 14,09 U/L. Menurut Mangkoewidjojo (1988) kadar normal SGOT 45,7-80,8 U/L.



Gambar 1. Histogram Kadar Rata-rata Kadar SGOT. Dilakukan perlakuan pada hewan uji pemberian CMC pada masing-masing kelompok pada hari ke-1, pada kontrol Sisplatin dan kelompok dosis diinduksi sisplatin pada hari ke-5, pada kelompok dosis diberikan fraksi etil asetat daun kesum dari hari ke-1 hingga hari ke-10. Huruf yang berbeda pada histogram menunjukkan perbedaan nyata ($p < 0.05$).



Gambar 2. Histogram Rata-rata Kadar SGPT. Dilakukan perlakuan pada hewan uji pemberian CMC pada masing-masing kelompok pada hari ke-1, pada kontrol Sisplatin dan kelompok dosis diinduksi sisplatin pada hari ke-5, pada kelompok dosis diberikan fraksi etil asetat daun kesum dari hari ke-1 hingga hari ke-10. Huruf yang berbeda pada histogram menunjukkan perbedaan nyata ($p < 0.05$).



Gambar 3. Histogram Skoring Histopatologi Hati. Dilakukan perlakuan pada hewan uji pemberian CMC pada masing-masing kelompok pada hari ke-1, pada kontrol Sisplatin dan kelompok dosis diinduksi sisplatin pada hari ke-5, pada kelompok dosis diberikan fraksi etil asetat daun kesum dari hari ke-1 hingga hari ke-10. Huruf yang berbeda pada histogram menunjukkan perbedaan nyata ($p < 0.05$).

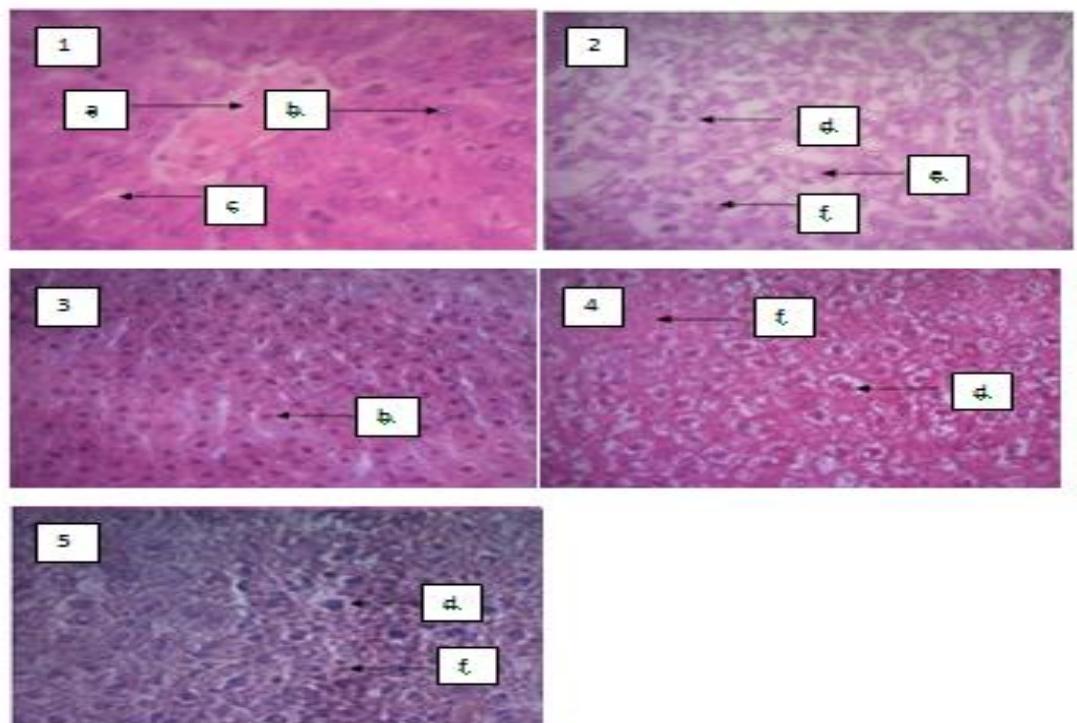
Hasil pengujian dengan menggunakan uji *LSD* menunjukkan perbedaan yang nyata ($P < 0,05$) pada kontrol yang diberi perlakuan CMC dengan kelompok kontrol yang diinduksi dengan sisplatin, yaitu dengan rata-rata kadarnya sebesar 14,09 (U/l) untuk kontrol CMC dan 83,36 (U/l) untuk kontrol sisplatin. Hal ini menunjukkan bahwa sisplatin menyebabkan hepatoksisitas, karena terdapat perbedaan yang nyata kadar SGOT pada kedua kelompok tersebut karena terjadi peningkatan kadar SGOT lebih tinggi dari keadaaan normalnya. Menurut Mangkoewidjojo (1988) kadar normal SGOT 14-80 U/l. Perbedaan kadar normal SGOT yang terjadi menurut Wahyuni (2005) mungkin disebabkan berbagai faktor seperti perbedaan varietas, perbedaan umur, berat badan, makanan, lingkungan seperti tempat hidup, suhu, kelembaban dan sebagainya.

Hasil pengukuran rata-rata kadar SGOT pada kelompok dosis 1, 2 dan 3 berturut-turut sebesar 19,93 (U/l), 40,8 (U/l) dan 68,16 (U/l). Berdasarkan uji *LSD* dengan taraf signifikansi 95% tampak bahwa dosis 1 mempunyai perbedaan yang signifikan dengan kontrol sisplatin, namun dengan kontrol CMC tidak mempunyai perbedaan yang signifikan. Kelompok perlakuan Dosis 1 dan dosis 2 tidak memiliki perbedaan yang nyata, namun dosis 1 dan 2 menunjukkan perbedaan yang nyata terhadap dosis 3. Hal ini menunjukkan tidak ada perbedaan efek hepatoprotektif yang

dihadirkan oleh dosis 1 dan dosis 2 karena tidak memiliki perbedaan yang signifikan walaupun terjadi kenaikan kadar SGOT pada dosis 2. Dosis 3 memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kontrol CMC namun tidak memiliki perbedaan pada dengan kontrol sisplatin namun dosis 3 dapat mencegah peningkatan kadar SGOT.

Pemberian dosis 1, 2 dan 3 fraksi etil asetat daun kesum masing-masing selama 10 hari menunjukkan nilai rata-rata kadar SGPT berturut-turut sebesar 18,13 (U/l), 46,38 (U/l) dan 22,92 (U/l). Berdasarkan uji *LSD* dengan taraf signifikansi 95% pada dosis 1 dan dosis 3 memiliki perbedaan signifikan dengan kontrol Sisplatin dan tidak memiliki perbedaan signifikan dengan kontrol CMC. Hal ini menunjukkan bahwa dosis 1 dan 3 fraksi etil asetat daun kesum memberikan efek penurunan SGPT, dengan dosis 1 menunjukkan penurunan kadar SGPT tertinggi dibandingkan dengan dosis lainnya. Dosis 2 memiliki perbedaan yang signifikan dengan kontrol CMC dan tidak memiliki perbedaan signifikan dengan kontrol sisplatin. Hal ini menunjukkan bahwa dosis 2 memiliki efek menurunkan kadar SGPT namun tidak sebaik dosis 1 dan 3.

Hepatoksisitas yang terjadi bersifat akut karena menurut Stanley dan Delaney (1990), kerusakan akut terjadi ketika kadar SGPT yang proporsinya besar di dalam hati



Gambar 4. Perubahan Histopatologi Sel Hati

Keterangan : 1. Sel hati normal (a. Vena sentralis, b. Sinusoid, c. Hepatosit Normal), 2. Sel hati rusak akibat induksi Sisplatin (d. Degenerasi Hidropik, e. Degenerasi Lemak, f. Nekrosis), 3. Pemberian Dosis 1 (c. Hepatosit Normal), 4. Pemberian Dosis 2 (d. Degenerasi Hidropik, f. Nekrosis,), 5. Pemberian Dosis 3 (d. Degenerasi Hidropik, f. Nekrosis).

dan lebih spesifik daripada SGOT, meningkat dan lebih tinggi dibandingkan kadar normalnya. Kerusakan hati yang terjadi pada penelitian ini bersifat kerusakan akut karena menurut AIDSC (1996), kerusakan akut terjadi ketika peningkatan kadar SGPT lebih dari lima kali dari kadar normalnya.

Respon sel hati pasca penginduksian sisplatin pada penelitian ini yang terjadi berupa degenerasi dan kematian sel (nekrosis). Hal ini sesuai dengan pernyataan Rusmiati dan Lestari (2004), bahwa adanya zat yang bersifat toksik pada hati ditandai dengan adanya degenerasi sel yang meliputi degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis. Berdasarkan hasil foto preparat hepar pada gambar 1 dengan perbesaran 100x, tampak sel hati pada kontrol sisplatin menunjukkan terjadinya degenerasi

hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis seperti inti piknotik, karioreksis dan kariolisis. Nilai rata-rata perhitungan derajat kerusakan hati pada kelompok kontrol sisplatin sebesar 19, kontrol CMC sebesar 3, dosis 1 sebesar 1,33, dosis 2 sebesar 3 dan dosis 3,33 sebesar 2,67.

Hasil pengujian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang nyata pada dosis 1, 2 dan 3 dibandingkan dengan kontrol sisplatin, namun tidak ada perbedaan secara signifikan dengan kontrol CMC. Hal ini menunjukkan bahwa dosis 1, 2 dan 3 fraksi etil asetat daun kesum dapat menurunkan derajat kerusakan hati yang disebabkan penggunaan sisplatin. Kelompok dosis 1, 2 dan 3 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok tersebut, artinya efek tidak

tergantung oleh perubahan dosis yang didukung dengan data SGOT dan SGPT.

Kesum mengandung berbagai zat kimia seperti flavonoid, triterpenoid, steroid, alkaloid, dimana pada penelitian ini ekstrak metanol dan fraksi etil asetat daun kesum mengandung polifenol, flavonoid, alkaloid, saponin, triterpenoid dan tanin. Senyawa-senyawa metabolit sekunder ini telah diteliti aktivitasnya sebagai antioksidan, seperti triterpenoid dan saponin yang memiliki aktivitas peredam radikal bebas dengan bertindak sebagai *scavenger* (Topcu, 2007; Elekofehinti, 2012). Selain itu, Yuhernita (2011) dan Comalada dkk (2006) juga menyatakan bahwa senyawa golongan alkaloid dan flavonoid dapat berkhasiat sebagai antioksidan melalui aktivitasnya sebagai *scavenger*.

Senyawa-senyawa metabolit sekunder ini telah diteliti aktivitasnya sebagai antioksidan, Beberapa penelitian lain juga telah membuktikan bahwa senyawa-senyawa ini tidak hanya berperan sebagai antioksidan, tetapi juga memiliki aktivitas sebagai agen anti inflamasi atau mediator hepatoprotektif.

Yuhernita (2011) dan Comalada dkk (2006) juga menyatakan bahwa senyawa golongan alkaloid dapat berkhasiat sebagai antioksidan melalui aktivitasnya sebagai *scavenger*. Kim dkk (2011) dan Boorowski (2004) menyebutkan bahwa alkaloid dapat menghambat produksi TNF- α melalui penghambatan aktivasi NF- $\kappa\beta$. Proses penurunan produksi TNF- α tersebut dapat memicu perbaikan sel hati lebih cepat. TNF- α merupakan salah satu mediator hepatotoksik yang tedapat dalam tubuh dan pada metabolisme tubuh yang normal mediator hepatotoksik harus diseimbangkan dengan adanya produksi mediator hepatoprotektor dalam sel hati. Akibat penurunan TNF- α tersebut akibat senyawa alkaloid tersebut, maka kerusakan sel hati dapat diturunkan karena mediator hepatoprotektor dalam

sel hati dalam tubuh dapat bekerja untuk mengurangi efek samping dari induksi sisplatin tersebut.

Menurut Waji dan Sugrani (2009), flavonoid merupakan salah satu golongan fenol terbesar yang berada di alam yang dapat melindungi tubuh dari radikal bebas melalui mekanisme antioksidan. Diduga hal ini menyebabkan jumlah proton yang didonorkan terhadap radikal bebas yang terbentuk mencukupi untuk menetralkan efek toksik radikal bebas dari sisplatin. Karena itu, Flavanoid dapat bekerja sebagai antioksidan primer yang dapat menghambat oksidasi dengan cara bereaksi terhadap radikal bebas reaktif sehingga radikal bebas ini menjadi stabil.

Mien dan Mohammed (2000) telah mengidentifikasi flavonoid yang terkandung pada daun kesum salah satunya yaitu kuarsetin. Mekanisme penurunan kadar SGOT/SGPT dan derajat kerusakan hati pada penggunaan sisplatin diduga karena adanya kandungan senyawa antioksidan kuarsetin pada daun kesum, dimana menurut Janbaz dkk (2003), mekanisme kerja kuarsetin sebagai hepatoprotektor dalam menurunkan kadar SGOT/SGPT salah satunya melalui aktivitasnya sebagai scavenger radikal bebas. Kesum memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, dengan aktivitas antioksidan $>70\%$ pada pengujian antioksidan seperti penghambatan radikal DPPH, lipid peroksida dan superokksida, dan juga kandungan fenoliknya yang tinggi (Vimala, 2011).

Stres oksidatif yang disebabkan oleh sisplatin tersebut dapat dicegah dan/atau diperbaiki oleh flavonoid kuarsetin, maka apoptosis dan/atau nekrosis pada sel hati yang dapat memacu diproduksinya mediator-mediator hepatotoksik seperti TNF- α , IL-1 dan IFN- γ dapat dikurangi agar produksinya didalam hati seimbang. Adanya produksi mediator-mediator

hepatoprotektor seperti IL-6 dan IL-10 dapat menekan mediator-mediator hepatotoksik tersebut tidak menginisiasi dan mempropagasi respon inflamasi pada jaringan hati yang memacu terjadinya kerusakan pada hati, yang menyebabkan menurunnya kadar SGOT/SGPT dalam darah.

Menurut Sestili, dkk (1998) senyawa fenolik juga termasuk *Chelators sequestrants*, yaitu senyawa-senyawa yang mampu mengikat logam. sehingga mekanisme yang mungkin terjadi dalam proses hepatoprotektif oleh fraksi etil asetat adalah dengan pemutusan rantai reaksi pembentukan radikal bebas dan reaksi kelat terhadap senyawa Fe (besi) pada hasil pembentukan oksidan FeO_2 .

Regenerasi sel yang cepat pada penelitian ini akibat pemberian fraksi etil asetat daun kesum diduga dikarenakan kandungan senyawa metabolisme sekunder pada daun kesum tersebut yang memiliki aktivitas terhadap mediator inflamasi, sehingga menyebabkan penurunan derajat kerusakan hati, dimana menurut Guyton dan Hall (2007) regenerasi sel dipengaruhi oleh sitokin seperti *tumor necrosis factor* dan interleukin yang terdapat pada sel kuppfer sebagai mediator inflamasi.

Hasil penelitian ini dapat diduga bahwa fraksi etil asetat daun kesum dapat digunakan sebagai hepatoprotektor dalam mengatasi efek samping penggunaan sisplatin, yang ditunjukkan dengan penurunan kadar SGOT/SGPT dan derajat kerusakan hati, melalui aktivitasnya sebagai antioksidan dan pengaruhnya terhadap mediator hepatoprotektif dan mediator hepatotoksik, sehingga dapat memperbaiki sel hati yang rusak akibat penggunaan sisplatin.

Kesimpulan

Berdasarkan data pengukuran kadar SGOT/SGPT dan derajat

kerusakan hati dapat disimpulkan bahwa *sisplatin* dapat menginduksi kerusakan hati dan fraksi etil asetat daun kesum (*Polygonum minus* Huds.) memiliki efek hepatoprotektor pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi sisplatin.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada pembimbing dan penguji yang telah membantu dalam proses penelitian ini serta rekan-rekan tim yang terlibat dalam penelitian ini, juga *Community Outreaching & Development* (COMDEV) Universitas Tanjungpura yang telah membiayai penelitian ini melalui Beasiswa Parsial *Outreaching* Bantuan Riset Periode 10 tanggal 13 Juni 2013.

DAFTAR PUSTAKA

- Bonrowski PJ. 2004. Methodes and preparations of extracts of *uncaria* with reduced alkaloid content. *Patent Application Publication*: 0068130
- Brozovic A, Ambrović-Ristov A, Osmak M. 2010. The relationship between sisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to sisplatin. *Crit. Rev. Toxicol.*, 40, 347–359
- Comalada M. 2006. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: Analysis of the structure–activity relationship. *Biochemical pharmacology*: (72)1010–1021
- Daker M, Ahmad M, Khoo A. 2012. Quercetin-induced inhibition and synergistic activity with sisplatin – a chemotherapeutic strategy for nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer Cell International*: (12) 34
- Desoize B, Madoulet C. 2002. Particular aspects of platinum compounds

- used at present in cancer treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42, 317–325. El-Sayyad HI, Ismail MF, Shalaby FM, Abou-ElMagd RF, Gaur RL, Fernando A, dkk. 2009. Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. *Int J Biol Sci*
- Faujan N, Abdullah N, Sani A, Babji A. 2007. Antioxidative activities of water extracts of some Malaysian herbs. *ASEAN Food J.*, 14: 61-68.
- Guyton and Hall. 2009. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: W.B.Saunders
- Huda-Faujan N, Noriham A, Norrakiah A, Babji A. 2010. Antioxidant activity of plants methanolic extracts containing phenolic compounds. *Afr. J. Biotechnol.*, p.8.
- Kim S, Shim S, Choi DS, Kim JH, Kwon YB, Kwon J. 2011. Modulation of LPS-stimulated astroglial activation by ginseng total saponins. *J Ginseng Res.* (35) 80-
- Kuhlman MK, Horsch E, Burkhardt G. 1998. Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid quercetin. *Arch Toxicol*; (72)536-540.85
- Liu J, Liu Y, Habeebu SS, Klaassen CD. 1998. Metallothionein (MT)-null mice are sensitive to cisplatin-induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* ;149: 24-31
- Macfarlane PS, Reid, Callander R. 2000. *Pathology Illustrated*. Edisi 5. China : Churchill Livingstone
- Mangkoewidjojo. 1988. *Pemeliharaan, Pembibakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta :UI Press.
- Michael PH and Cynthia Ju. 2006. Mechanisms of drug-induced liver injury. *The AAPS Journal*; 8 (1) Article 6
- Mien KH, Mohammed S. 2000. Flavonoid (Myricetin, Quercetin, Kaempferol, Luteolin, and Apigenin) Content of Edible Tropical Plants. *J Agric Food Chem*: 49(6) 3106-12
- Packer L and Ong ASH. 1998. Biological Oxidant and Antioxidant: Molecular Mechanism and Health Effects. *Campaign Illinois: AOCS Pr.*
- Panovska TK, Kulenova S, Stefova M. 2005. In vitro antioxidant activity of some *Teucrium species* (*Lamiaceae*). *Ada Pharm*;55:207-14. *Pharmacol Rev*: (52)673–751
- Qader SW, Abdulla MA, Chua LS, Najim N, Zain MM, Hamdan S. 2011. Antioxidant, Total Phenolic Content and Cytotoxicity Evaluation of Selected Malaysian Plants. *Molecules*, 16: 3433-3443
- Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. 1992. Effect of cisplatin on the activities of enzymes which protect against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol*; 43: 1 873–1 875.
- Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. 1992. Effect of cisplatin on the activities of enzymes which protect against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol*; 43: 1 873–1 875.
- Siddik ZH. 2003. Sisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*; 22: 7265–7279
- Vimala S, Rohana S, Rashih AA, Juliza M. 2011. Antioxidant Evaluation in Malaysian Medicinal Plant: *Persicaria minor* (Huds.) Leaf. *Science*

Journal of Medicine & Clinical Trials: 2276-7487

Wibowo MA, Anwari MS, Aulanni'am,
Rahman F. 2009. Skrining
fitokimia fraksi etil asetat dietil
eter dan n-heksana ekstrak daun
kesum (*Polygonum minus*).
*Jurnal Penelitian Universitas
Tanjungpura*. Volume XVI No.
4